

بررسی سرطان دهانه رحم: شاخص‌های پاتولوژیک، درمان و پی‌گیری بیماران

چکیده

فرناز آموزگار هاشمی^{۱*}

ابراهیم عصمتی^۱

بی‌تا کلاغچی^۲

۱. گروه رادیوتراپی انکولوژی، بیمارستان امام

خمینی

۲. مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسر

دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی، گروه رادیوتراپی انکولوژی
تلفن: ۰۹۱۲۱۴۵۲۲۰۱
email: fahashemi@yahoo.com

کلمات کلیدی: سرطان دهانه رحم، رادیوتراپی، هیستریکتومی.

مقدمه

سرطان دهانه رحم Cervical carcinoma پس از سرطان‌های پستان، ریه، کولورکتال، آندومتر و تخمدان، ششمین سرطان‌شایع زنان می‌باشد که ۱/۶٪ مرگ ناشی از سرطان را در زنان و ۱/۱۵٪ مرگ ناشی از سرطان اندام‌های تولیدمثلی زنان را تشکیل می‌دهد.^۱ در سنین ۲۰-۳۹ سال پس از سرطان پستان، سرطان دهانه‌رحم، دومین علت مرگ ناشی از سرطان می‌باشد که ۱۰٪ از علل مرگ ناشی از سرطان را تشکیل می‌دهد. با وجود کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان دهانه رحم در ایالات متحده آمریکا، این سرطان همچنان علت اصلی مرگ و میر زنان در بسیاری از کشورهای توسعه‌نیافته با خدمات بهداشتی و درمانی ضعیف است.^۲ کارسینوم دهانه رحم در ۹۰-۸۰٪ از موارد دارای پاتولوژی اسکواموس سل کارسینوما^۲ و در ۱۰-۷٪ از موارد آدنوکارسینوما و در

موارد نادر شامل تیپ‌های هیستولوژیک دیگر از قبیل کلیرسل- کارسینوما و تیپ‌های مزونفریک می‌باشد که ۲-۱٪ از بدخیمی‌های سرطان دهانه رحم را تشکیل می‌دهند.^۱ درمان لوکال سرطان گردن رحم براساس سایز ضایعه، مرحله بیماری، تابلوی هیستولوژیک، درگیری لنف‌نودها، عوامل خطر برای جراحی یا رادیوتراپی و ترجیح بیمار می‌تواند جراحی و یا رادیوتراپی موضعی با یا بدون کموتراپی باشد. به‌عنوان یک قانون، سرطان‌های microinvasive با تهاجم کمتر از ۳mm (مرحله ۱A)، با جراحی کنسرواتو،^{۳-۵} سرطان‌های مهاجم در مراحل اولیه بیماری (مرحله ۱A₂ و ۱B₁ و بعضی از تومورهای کوچک IIA) به‌وسیله هیستریکتومی رادیکال و یا رادیوتراپی و سرطان‌های پیشرفته موضعی (مرحله ۱B₂ تا IVA) به‌وسیله رادیوتراپی همزمان با کموتراپی درمان می‌گردند.^{۱۵-۲۰} برای بیمارانی که تحت

به ترتیب ۴۰ و ۸۰ گری با میانگین ۵۸/۷۹ و انحراف معیار ۵/۸۴ بوده و ۱۱ مورد از بیماران درمان خود را کامل نکرده بودند که از این محاسبه حذف گردیدند. ۱۲ مورد از بیماران علاوه بر رادیوتراپی اکسترنال، تحت درمان براکی تراپی نیز قرار گرفتند و بقیه بیماران صرفاً تحت درمان رادیوتراپی اکسترنال قرار گرفتند. فراوانی و درصد نوع رادیوتراپی شامل رادیوتراپی قبل از عمل ۱۲ مورد (۳/۵٪)، رادیوتراپی بعد از عمل ۱۵۰ مورد (۴۳/۴٪)، رادیوتراپی رادیکال (درمان قطعی با رادیوتراپی) ۱۵۵ مورد (۴۴/۸٪)، رادیوتراپی پس از

رادیکال هیستریکتومی قرار گرفته‌اند، در موارد خصوصیات پرخطر تومور (شامل متاستاز به غدد لنفاوی، تهاجم عمقی به استروما، مارژین نزدیک و یا درگیر جراحی و درگیری پارامترها)، رادیوتراپی پس از عمل، خطر عود لگنی را کاهش می‌دهد.^{۱۸-۱۹} با توجه به اینکه سرطان دهانه رحم یکی از مهمترین علل مرگ و میر زنان در کشورهای در حال توسعه می‌باشد، درمان صحیح و پی‌گیری منظم این بیماران از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. لذا هدف اصلی این مطالعه علاوه بر بررسی شاخص‌های پاتولوژیک و نوع درمان انجام گرفته، بررسی وضعیت پی‌گیری بیماران و وضعیت آنان در آخرین پی‌گیری می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی و گذشته‌نگر بود. پرونده ۳۴۶ بیمار مبتلا به سرطان دهانه رحم که از سال ۸۰-۱۳۷۴ در بخش رادیوتراپی-انکولوژی انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی تحت رادیوتراپی (با یا بدون کموتراپی همزمان) قرار گرفته بودند، مورد مطالعه قرار گرفت. متغیرها شامل سن، مرحله بندی بیماری، شاخص‌های پاتولوژیک، نوع درمان رادیوتراپی، اندیکاسیون رادیوتراپی بعد از عمل جراحی، مدت پی‌گیری و وضعیت بیمار در آخرین پی‌گیری بودند. داده‌های جمع‌آوری شده پس از ثبت در فرم‌های مربوطه، به وسیله نرم‌افزار SPSS ویراست پانزدهم مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار و سایر شاخص‌های مرکزی و برای متغیرهای کیفی فراوانی و فراوانی نسبی محاسبه گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۴۶ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. توزیع سنی بیماران از ۲۶ تا ۷۸ سال با میانگین $50/53 \pm 11/2$ بود. یافته‌های این مطالعه شامل فراوانی و درصد مرحله بندی بیماری، گزارش پاتولوژی، نوع درمان رادیوتراپی، اندیکاسیون رادیوتراپی پس از عمل و وضعیت بیمار در آخرین پی‌گیری در جدول ۱ آمده است. حداکثر مدت مراجعه بیماران برای پی‌گیری پس از درمان ۱۲۰ ماه، میانه ۶ و گستره ۰-۱۲۰ می‌باشد. ۸۲ مورد از بیماران (۲۳/۷٪) برای پی‌گیری پس از درمان مراجعه نکردند و به همین علت وضعیت بیماری پس از درمان آنها مشخص نبود. حداقل و حداکثر دوز به کار رفته رادیوتراپی

جدول ۱- اطلاعات سرطان سرویکس بخش رادیوتراپی بیمارستان امام (۸۰-۱۳۷۴)

مرحله بندی بیماری	(درصد) تعداد
۱A	۴(۱/۷)
۱B	۳۰(۱۲/۵)
۲A	۳۹(۱۶/۳)
۲B	۹۱(۳۷/۹)
۳A	۲۲(۹/۲)
۳B	۵۱(۲۱/۳)
۴A	۲۰(۸)
متاستاز	۱۰(۴)
کل	۲۴۰(۱۰۰)
گزارش پاتولوژی	
اسکواموس سل کارسینوما	۳۱۹(۹۲/۲)
آدنوکارسینوما	۲۲(۶/۴)
کلیر سل کارسینوما	۱(۰/۳)
بقیه موارد	۴(۱/۲)
کل	۳۴۶(۱۰۰)
نوع رادیوتراپی	
قبل از عمل	۱۲(۳/۵)
بعد از عمل	۱۵۰(۴۳/۴)
رادیکال	۱۵۵(۴۴/۸)
عود	۲۸(۸/۱)
تسکینی	۱(۰/۳)
کل	۳۴۶(۱۰۰)
اندیکاسیون رادیوتراپی بعد از عمل جراحی	
تهاجم به فضای لنفوواسکولر	۲(۱/۵)
درگیری لنف نود	۱۸(۱۳/۴)
مارژین نزدیک و یا مثبت جراحی	۲۵(۱۸/۷)
تهاجم عمقی به استروما	۳۷(۲۷/۶)
جراحی ناکامل	۶(۴/۵)
عدم ارزیابی لنف نود در جراحی	۳۱(۲۳/۱)
درگیری پارامتر	۱۵(۱۱/۲)
کل	۱۳۴(۱۰۰)
وضعیت بیمار در آخرین پی‌گیری	
خوب	۱۶۰(۶۰/۶)
عود	۸۴(۳۱/۸)
متاستاز	۲۰(۷/۶)
کل	۲۶۴(۱۰۰)

رادیکیال ارجاع شده‌اند و دارای مرحله‌بندی بیماری می‌باشند، فقط ده مورد (۶/۶٪) در مراحل اولیه بیماری و ۱۴۱ مورد (۹۳/۴٪) در مراحل پیشرفته بیماری بوده‌اند. دوزهای توصیه‌شده انجمن رادیوتراپی آمریکا برای نقطه A در درمان رادیوتراپی رادیکیال، ۸۵-۸۰ گری برای مراحل اولیه بیماری و ۹۰-۸۵ گری برای مراحل پیشرفته‌تر بیماری توسط رادیوتراپی اکسترنال به‌اضافه برای تراپی است.^۱ با توجه به اینکه بیماران تحت بررسی، در مقطعی از زمان درمان شده‌اند که دستگاه براکی‌تراپی در بخش رادیوتراپی-انکولوژی انستیتو کانسر این بیمارستان وجود نداشته و دسترسی به آن نیز آسان نبوده، میانگین دوز به‌کار رفته پایین‌تر از دوزهای استاندارد فعلی است و تنها ۱۲ مورد از بیماران تحت درمان رادیوتراپی اکسترنال به‌اضافه برای تراپی قرار گرفته و بقیه فقط تحت درمان رادیوتراپی اکسترنال بوده‌اند. در حال حاضر، تمام بیمارانی که اندیکاسیون رادیوتراپی داشته باشند، تحت درمان رادیوتراپی اکسترنال و براکی‌تراپی با دوزهای استاندارد قرار می‌گیرند. از ۱۳۴ مورد رادیوتراپی اجوانت، ۷۷ مورد آن به‌علت مارژین نزدیک و یا درگیر، جراحی ناکامل، عدم ارزیابی لنف‌نود در هنگام جراحی و درگیری پارامترها بوده است. لذا به‌نظر می‌رسد با مرحله‌بندی صحیح بالینی قبل از عمل جراحی و انجام جراحی توسط ژنیکولوژیست انکولوژیست کارآزموده، از تحمیل دو مودالیته درمان در تعداد قابل توجهی از بیماران اجتناب خواهد شد. حداکثر مدت پی‌گیری بیماران در این مطالعه ۱۲۰ ماه با میانه شش و گستره ۰-۱۲۰ ماه بود. حدود نیمی از بیماران، فقط برای چند ماه جهت پی‌گیری مراجعه نموده‌اند و به‌همین علت، تحلیل وضعیت بیماران در آخرین مراجعه چندان قابل اعتماد نیست؛ زیرا بسیاری از موارد ثبت شده عود (۶۲ از ۸۴ مورد)، در بیمارانی بود که فقط برای چند ماه پی‌گیری داشته‌اند و زمان کافی برای پس‌رفت تومور وجود نداشت. با توجه به کوتاه‌بودن مدت پی‌گیری اکثر بیماران و عدم مراجعه تعداد قابل توجهی از آنها (۸۲ مورد) جهت پی‌گیری پس از درمان، به‌نظر می‌رسد که بیماران اهمیت پی‌گیری منظم و دقیق را درک نکرده و توصیه‌های کادر درمان در این زمینه کافی نبود و لازم است پمفلت‌های آموزشی با تأکید بر اهمیت پی‌گیری منظم به بیماران داده شود. در ضمن، با توجه به اینکه براکی‌تراپی قسمت مهمی از درمان رادیوتراپی رادیکیال را تشکیل می‌دهد، امکان درمان داخل حفره‌ای در مراکز درمانی سرطان دهانه رحم فراهم گردد.

عود بیماری ۲۸ مورد (۸/۱٪) و رادیوتراپی تسکینی یک مورد (۰/۳٪) می‌باشد. اندیکاسیون‌های رادیوتراپی پس از عمل شامل تهاجم به فضای لنفوواسکولر دو مورد (۱/۵٪)، درگیری غدد لنفاوی ۱۸ مورد (۱۳/۴٪)، نزدیک بودن مارژین جراحی و یا درگیر بودن آن ۲۵ مورد (۱۸/۷٪)، تهاجم عمقی به استروما ۳۷ مورد (۲۷/۶٪)، ناکامل بودن جراحی شش مورد (۴/۵٪)، عدم ارزیابی لنف‌نودها در هنگام جراحی ۳۱ مورد (۲۳/۱٪)، درگیری پارامتر ۱۵ مورد (۱۱/۲٪) و اندیکاسیون ۱۶ مورد از درمان‌های رادیوتراپی بعد از عمل جراحی مشخص نبود. در این مطالعه ۱۰۶ مورد دارای مرحله‌بندی بیماری نبودند (۳۰/۶٪).

بحث

توزیع سنی بیماران بین ۲۶ تا ۷۸ سال بوده که بیشترین فراوانی در گستره سنی ۴۰-۵۹ سال (۲۰۸ مورد) دیده می‌شد. میانگین سنی بیماران ۵۰/۵±۱۱ بود که هماهنگ با مطالعات دیگر در این زمینه است.^{۱۹،۲۰،۲۱،۲۲} شایع‌ترین تشخیص، اسکوآموس سل کارسینوما (۸۰-۹۰٪) و پس از آن آدنوکارسینوما (۷-۹٪) گزارش شده است.^{۲۰،۲۱،۲۲،۲۳} که در بررسی ما نیز اسکوآموس سل کارسینوما با ۹۲/۲٪ شایع‌ترین تشخیص بافتی بود و پس از آن آدنوکارسینوم با ۶/۴٪ قرار دارد. از ۲۴۰ بیماری که دارای مرحله‌بندی بیماری بودند، ۱۶۷ مورد (۶۹/۶٪) در مراحل پیشرفته بیماری (مرحله IIB و بالاتر) قرار داشتند. به‌نظر می‌رسد مراجعه بیماران مبتلا به سرطان دهانه‌رحم در مراحل پیشرفته‌تر بیماری، از معضلات بهداشتی و درمانی کشورهای در حال توسعه است.^{۱۹،۲۱-۲۳} شاید یکی از دلایل عمده آن، فقدان سیستم منظم و صحیح غربالگری برای شناسایی زودرس بیماری در کشورهای در حال توسعه باشد. علاوه بر این، یکی از دلایل بالاتر بودن موارد پیشرفته بیماری در این بررسی، احتمالاً انتخاب بیماران مبتلا به مراحل اولیه بیماری برای عمل جراحی و ارجاع موارد پیشرفته‌تر برای رادیوتراپی رادیکیال است؛ برای تأیید این مطلب می‌توان به توزیع بیماران ارجاع‌شده جهت انجام رادیوتراپی رادیکیال و رادیوتراپی بعد از عمل اشاره کرد. از ۶۴ بیمار ارجاع شده برای انجام رادیوتراپی بعد از عمل که دارای مرحله‌بندی بیماری بودند، ۴۹ مورد (۷۶/۶٪) در مراحل اولیه بیماری (مرحله IIA و پایین‌تر) قرار داشته و فقط ۱۵ مورد (۲۳/۴٪) در مراحل پیشرفته بیماری (مرحله IIB و بالاتر) بوده‌اند و بر عکس آن، از ۱۵۱ بیماری که جهت رادیوتراپی

References

- Perez CA, Kavanagh BD. Gynecologic tumors, uterine cervix. In: Perez CA, Bredy LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; p. 1800-42.
- Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg S, editors. Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005; p: 1295-308.
- Morris M, Mitchell MF, Silva EG, Copeland LJ, Gershenson DM. Cervical conization as definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 193-6.
- Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol Oncol* 1989; 33: 265-72.
- Boyce J, Fruchter RG, Nicastrì AD, Ambivagavagar PC, Reinis MS, Nelson JH Jr. Prognostic factors in stage I Carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1981; 12: 154-65.
- Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 9-16.
- Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992; 69: 2796-806.
- Alvarez RD, Potter ME, Soong SJ, Gay FL, Hatch KD, Partridge EE, et al. Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage IB cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 108-12.
- Grigsby PW, Perez CA. Radiotherapy alone for medically inoperable carcinoma of the cervix: stage IA and carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 375-8.
- Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR. Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 205-10.
- Fuller AF Jr, Elliott N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis JL Jr. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 34-9.
- Coia L, Won M, Lanciano R, Marcial VA, Martz K, Hanks G. The Patterns of Care Outcome Study for cancer of the uterine cervix. Results of the Second National Practice Survey. *Cancer* 1990; 66: 2451-6.
- Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6: 7-43.
- Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, Schraub S, Pourquier H, Daly N, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 969-78.
- Logsdon MD, Eifel PJ. FIGO IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 763-75.
- A report from the Presidential Panel at the 1979 Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy? *Gynecol Oncol* 1980; 10: 105-10.
- Thomas GM, Dembo AJ. Is there a role for adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy in early stage cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1: 1.
- Piura B, Rabinovich A, Friger M. Surgical pathologic factors in patients with early-stage cervical carcinoma treated with radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: association with administration of adjuvant radiotherapy and effect on survival. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27: 573-8.
- Atahan IL, Onal C, Ozyar E, Yiliz F, Selek U, Kose F. Long-term outcome and prognostic factors in patients with cervical carcinoma: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 833-42.
- Papanikolaou A, Kalogiannidis I, Misailidou D, Goutzioulis M, Stamatopoulos P, Makedos A, et al. Results on the treatment of uterine cervix cancer: ten years experience. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27: 607-10.
- Parveen S, Sajjad R, Masood M, Usmani HA, Sadiq R, Yunus N, et al. Cervical cancer: outcome of treatment and causes of failure. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 436-40.
- Olatunji AO, Sule-Odu AO. Cancer of the cervix. *Niger Postgrad Med J* 2005; 12: 308-11.
- Vutisiri V, Vicharn L, Pimkhuang K, Suntornpong N, Roche M, Verrill CL, et al. A randomized phase III trial of concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 15-23.

Uterine cervix carcinoma: pathologic characteristics, treatment and follow-up evaluation

Abstract

Amouzegar Hashemi F.^{1*}
Esmati E.¹
Kalaghchi B.²

1- Department of Radiation-
Oncology, Cancer Institute
2- Cancer Research Center,
Cancer Institute

Tehran University of Medical
Sciences

Background: Carcinoma of the uterine cervix is the sixth most common malignant neoplasm in women. Early stage diagnosis of uterine cervix carcinoma increases the cure rate of disease. Radiotherapy, with or without concurrent chemotherapy, is one of the most effective treatment modality in cervical carcinoma. After radiotherapy, accurate and regular follow-up results in early diagnosis and effective treatment of recurrence. The aim of this study is the assessment of the pathologic characteristics, setting and indications for postoperative radiotherapy and outcome of patients at the last follow-up.

Methods: In this retrospective study, we evaluated 346 cases of cervical carcinoma had received radiotherapy in radiation oncology department of the Cancer Institute of Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran, from 1995 to 2001.

Results: The age of the study group ranged from 26 to 78 years (mean=50.5, SD=11). Of these patients, 30.4% were in the early stage and 69.6% had advanced stage disease. Squamous cell carcinoma comprised 92.2% of the cases and 6.4% adenocarcinoma. Radical radiotherapy was the most frequent radiotherapy setting and adjuvant radiotherapy (post-op) was the second. A considerable number of patients did not come back for follow-up, and 43.7% were followed for a short time.

Conclusion: Accurate presurgical clinical staging and surgical treatment by an expert gynecologic oncologist can reduce expose the patients to risks of two modality treatments (surgery and radiotherapy). According to our results, patients do not pay enough attention to disease follow-up. An acceptable training plan with emphasis on regular follow-up, is recommended.

Keywords: Cervical carcinoma, radiotherapy, hysterectomy.

* Corresponding author: Cancer
Institute, Imam Khomeini Hospital,
Keshavarz Blvd., Tehran. Iran.
Tel: +98-912-1452201
email: fahashemi@yahoo.com